

AUS DEM GLYN HUGHES HOSPITAL, CCG, BELSEN

(Chefarzt: Dr. med. F. Spanier)

Die kombinierte Chemotherapie der Lungentuberkulose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades in der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Landes-Universität zu Münster

Vorgelegt von

Friedrich J. Bassermann

aus Kattowitz

1951

Dekan: Prof. Dr. med. F. Schellong

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. F. Schellong

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Siegmund

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 10. 1951

Sonderdruck aus
ZEITSCHRIFT FÜR TUBERKULOSE

Band 96 (1951) · Heft 4—6 · Seite 212

JOHANN AMBROSIUS BARTH · VERLAG · LEIPZIG

Printed in Germany

(Aus dem Glyn Hughes Hospital, Belsen, Chefarzt: Dr. F. Spanier)

Die kombinierte Chemotherapie der Lungentuberkulose

Von

Dr. Friedrich J. Bassermann

(Mit 10 Textabbildungen)

Der therapeutische Wirkungseffekt des Streptomycins gegenüber tuberkulösen Erkrankungen ist zeitlich und nach seinem Umfang begrenzt. Daraus erklärt sich das frühzeitig erkennbare Bestreben, durch Kombination von zwei oder mehreren gegen pathogene Mykobakterien wirksamer Substanzen einen gegenüber der Einzelmedikation gesteigerten therapeutischen Effekt zu erzielen, eine Kontinuität der Heilungsprozesse zu erstreben und den Prozentsatz an Rückfällen zu vermindern.

Derartige Kombinationen wurden experimentell oder klinisch zunächst versucht mit Abkömmlingen der Sulfongruppe: Promin (1, 2), Promizole (3, 4), Sulphetrone (5, 6) und Diazone (7). Die Ergebnisse sind wenig ermutigend. Versuche, Streptomycin mit p-Aminosalizylsäure (PAS) zu kombinieren, sind bereits umfangreich, die klinischen Erfahrungen aber noch beschränkt (8—13). Inzwischen wurde auch ein Kombinationspräparat entwickelt durch Synthese aus einem Molekül Streptomycinbase mit 3 Molekülen PAS zu Streptomycin-p-Aminosalizylat und zur experimentellen Erprobung gebracht (14). Ebenfalls naheliegend ist die Kombination mit Conteben, die in Deutschland bereits frühzeitig von Domagk (15—18) und Heilmeyer (19) empfohlen wurde und an manchen Orten geübt wird. In dem Präparat TB I/698 (E) wurde eine systematische Kombinationstherapie mit einem Derivat der Thiosemikarbazonreihe und einem Sulfonamid angestrebt und klinisch erprobt. Bekanntlich wird heute das reine 4-Azetylamino-benzaldehyd-thiosemikarbazon (Conteben) vorgezogen. Streptomycin wurde aber auch bereits mit Medikamenten kombiniert, die selbst keine direkte antimykobakterielle Wirkung entfalten, wie Vitamin A (20), D₂ (20, 21), Jod-Kali (22), Streptokinase (23) und Tuberkulin.

Die hohen Anforderungen, die an die klinische Verwendbarkeit eines Chemotherapeutikums oder Antibiotikums gestellt werden müssen, werden im Hinblick speziell auf Lungentuberkulose weitaus am günstigsten erfüllt von Streptomycin, PAS und Conteben. Es ist daher naheliegend, daß Kombinationen dieser Medikamente therapeutisch verbesserte Erfolgsaussichten versprechen.

Der Terminus „Kombinationstherapie“ oder besser kombinierte Chemotherapie wird im Schrifttum im Hinblick auf therapeutische Maßnahmen gegenüber tuberkulösen Erkrankungen zunehmend häufig, wenn auch dem Inhalt nach recht mehrdeutig verwendet. So wird einmal im engeren Sinne darunter die gleichzeitige Darreichung zweier oder mehrerer antimykobakteriell wirksamer Substanzen verstanden, zum anderen im erweiterten Sinne die nachgeordnete Medikation in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang.

Sowohl Streptomycin als auch PAS und Conteben zeigen mit entsprechenden Konzentrationen bei in-vitro-Versuchen bakterizide Wirkung, eine Voraussetzung, die unter klinischen Bedingungen lediglich bei lokaler Anwendung (z. B. intrakavitärer Instillation) erfüllt werden kann. Alle drei Medikamente vermögen aber bei der heute üblichen Dosierung bakteriostatisch zu wirken. Schon der äußerst differente chemi-

sche Aufbau läßt vermuten, daß der Angriffspunkt am Tuberkelbazillus entsprechend verschieden ist. Es ist nicht bekannt, ob dieser am Teilungs- oder Vermehrungsmechanismus oder am intrabakteriellen Stoffwechsel ansetzt. Für eine solche parasitotrope Wirkung sprechen die morphologischen und tinktoriellen Veränderungen am Tuberkelbazillus (24, 25), Formen, wie sie als Degenerations- oder Involutionsformen seit langem bekannt sind als Zuchtergebnisse auf Mangelnährböden oder in überalterten Kulturen. Aber auch eine dritte Möglichkeit scheint uns noch derart gegeben, daß die Drogen im Sinne der Quantenbiologie an den Molekularstrukturen der Erbtträger des Bazillus angreifen. Eine solche Annahme setzt im Tuberkel Kernäquivalente voraus, die indessen kürzlich von Brieger und Robinow mittels der Feulgenschen Nuklealreaktion in Form der Thymonukleinsäure nachgewiesen werden konnten.

Außerdem bestehen klinische Hinweise, daß Einwirkungen auf das Bazillenendotoxin angenommen werden dürfen, eine Vermutung, die durch oft kritische Entfieberungen, Beseitigung der Tuberkulotoxikose und „Entgiftung“ des Organismus mit schneller Allgemeinerholung gestützt wird. So glaubt Oekonomopoulos (26) beim Streptomycin an eine zusätzlich neutralisierende Wirkung auf die toxischen Produkte des Tuberkelbazillus und auf das Tuberkulin. Indessen sind die Angaben über die Beeinflussung der Tuberkulinreaktion durchaus unterschiedlich (27, 28). Wir selbst haben lediglich bei hyperergischen Prozessen beobachten können, daß parallel mit der Besserung des klinischen Bildes die Tuberkulinempfindlichkeit sich verringerte, in allen übrigen Fällen war keine sichere Änderung zu erkennen. Heilmeyer (19), Sturm (29) u. a. vermuten eine zusätzliche Wirkung der Thiosemikarbazone auf die Toxine, Plasmakolloide (30) und unspezifischen humoralen Abwehrvorgänge bei hyperergischen Prozessen (31, 32) oder als Fermentgift (32). Domagk (18) sieht in all diesen Vorgängen lediglich sekundäre durch die Tuberkulostase bedingte Ursachen. Generell kann vorerst gesagt werden, daß alle drei Medikamente auf den Tuberkelbazillus und möglicherweise auf die Stoffwechselprodukte und das Endotoxin derart wirken, daß die humoralen bzw. zellulären Mechanismen des infizierten Organismus die Eliminierung des infizierenden Agens ermöglichen.

Bei in-vitro-Versuchen stellte Hurni (33) fest, daß sowohl PAS als auch Conteben in der Kombination mit Streptomycin eine deutliche Wirkungssteigerung erkennen lassen. Dagegen weisen nach dem gleichen Autor PAS und Conteben keinen Synergismus auf. Mit dieser Kombination konnte bei der gewählten Versuchsanordnung eine Wirkungssteigerung demnach nicht erzielt werden. Ebenso war in der Dreierkombination die Wirkungssteigerung entsprechend der Kombination von Streptomycin und PAS. Auch in diesen Versuchen konnte demzufolge eine synergistische Wirkung von PAS und Conteben nicht erkannt werden. Bei gleichlaufenden Versuchen in der Behandlung der experimentellen Mäusetuberkulose wurden diese Ergebnisse im wesentlichen bestätigt. Hurni schließt sich der Vermutung von Heilmeyer an, daß Conteben neben der tuberkulostatischen Wirkung offenbar noch einen anderen Angriffspunkt im Organismus hat, etwa die „Abwehrlage“ beeinflusst. Zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich der kombinierten Wirkung von Streptomycin und PAS kamen schon vorher Youmans und Mitarbeiter (8), die von Moeschlin (9, 10) bei der experimentellen Mäuse- bzw. Meerschweinchentuberkulose bestätigt wurden. Dagegen berichtet Heilmeyer (13) über eine Wirkungssteigerung der Kombination von Conteben und PAS. Domagk konnte im Tierversuch durch Conteben und Streptomycin Wirkungseffekte erzielen (15), die über die Einzelmedikation hinausgingen. Bei Kombinationsversuchen von PAS mit Conteben stellte der gleiche Autor eine deutliche Wirkungssteigerung gegenüber dem PAS-Effekt fest, indessen keine Verbesserung gegenüber der Contebenwirkung. Beide Substanzen lassen sich nach Domagk (15) durch Streptomycin in ihrer Wirkung weiter steigern, was in Einklang mit den obengenannten Versuchen steht. Zusammengefaßt zeigen die von verschiedenen Autoren vorgenommenen in-vitro- und Tierversuche, daß die Kombination von Conteben oder PAS mit Streptomycin einen deutlich gesteigerten Wirkungseffekt zeigt. Dagegen ist ein Synergismus zwischen PAS und Conteben nicht erwiesen. Bei den sehr unterschiedlichen experimentellen Ergebnissen mit den genannten Medikamenten ist eine über-

tragende Folgerung für die Wirkung bei der klinischen Anwendung nur bedingt zulässig, um so mehr als z. B. die p-Aminobenzoesäure die Wirkung der PAS herabsetzt; Streptomycin wird nicht nachteilig beeinflusst; dagegen nach Domagk (15) das Conteben sogar wirkungsmäßig gesteigert. Über die Zweckmäßigkeit und Erfolgsmöglichkeiten der kombinierten Chemotherapie entscheidet demnach allein die Klinik.

Ein weiterer wichtiger Faktor für das Wirksamwerden der Chemotherapie ist die Frage nach der Permeabilität der verschiedenen spezifischen und reparativen Gewebsformen, um den Erreger zu erreichen. Alle drei Medikamente werden zunächst auf dem Blutwege an den Krankheitsherd herangebracht. Ihn wirksam und in hinreichender Konzentration zu erreichen, hängt von dem Grad der Vaskularisation bzw. dem Ausmaß des interzellulären Säftestromes ab. Diese Voraussetzungen sind bei allen frisch entzündlichen bis zu produktiven Veränderungen noch am günstigsten erfüllt und werden für überwiegend bindegewebige oder käsig-nekrotische bzw. tertiärkavernöse Formationen immer ungünstiger. Demnach sind diese letzteren Erkrankungsformen für die Chemotherapie auf diesem Wege wenig zugänglich. Gleichzeitig ist eine solche Therapie, die gegen die Pathogenität, Virulenz und Toxizität parasitärer Mikroben gerichtet ist, unvermeidlich beschränkt auf jene Phase, in welcher Bakterienvermehrung und Toxinbildung im Vordergrund der spezifischen Wechselbeziehung des Systems „Parasit—Wirt“ stehen. Die proliferative Abwehr- und Reparationsphase als Reizantwort des Organismus auf das infizierende Agens im Sinne des Fremdkörperreizes nach Hübschmann (30) bleibt somit nur indirekt beeinflussbar.

Ablauf und Eigenart des Heilungsvorganges tuberkulöser Veränderungen werden durch die drei Medikamente nicht geändert, sondern nur stärker gesichert und gleichsam zeitlich gerafft in den einzelnen reparativen Phasen. Klinisch bietet sich das Bild der Spontanremission (30, 34—38). Aus diesen Überlegungen und vorliegenden Erfahrungen grenzt sich der Indikationsbereich für die Chemotherapie — und gleichsinnig für die kombinierte Chemotherapie — tuberkulöser, im engeren Sinne lungen-tuberkulöser Erkrankungen ab. Allgemein kann man sagen, daß sich für die Chemotherapie jede frische Neuherdbildung der Lunge eignet, also die frischen lymphohämato-genen Generalisationsformen, Früh- und Nachschubinfiltrate, spezifische Pneumonien, Exazerbationen bei älteren Prozessen, bronchogenen Streuungen und bestimmten initialen oder komplizierenden Pleuritisformen.

Wir möchten bereits an dieser Stelle gegen bestimmte Vermutungen und Feststellungen im Schrifttum Stellung nehmen, die bei der kombinierten Chemotherapie von additiven, summierenden oder gar potenzierenden therapeutischen Wirkungseffekten sprechen. Solche Feststellungen dürften bei dem Zusammenwirken zahlreicher und größtenteils völlig unbekannter Faktoren der tuberkulösen Pathogenese nur schwer zu beweisen sein. Zumindest wären sehr große Reihen von Parallelbeobachtungen jeweils ähnlich gelagerter Krankheitsfälle erforderlich. Zudem möchten wir bereits heute feststellen auf Grund unserer Erfahrungen mit jedem der drei Medikamente allein und in der Kombination, daß jede Tuberkuloseform letzten Endes ihre therapeutische Individualität behält und die hinsichtlich der Verlaufsart jeder Tuberkulose vorhandenen Impponderabilien durch die moderne Chemotherapie vielleicht eingeschränkt, aber nicht beseitigt sind. Andererseits kann der Fortschritt, den die Chemotherapie der Tuberkulose gebracht hat, gar nicht genügend gewürdigt werden. Man darf sagen, daß jede für die Chemotherapie geeignete Tuberkuloseform der Lunge heute in einem hohen Prozentsatz günstig, wenn nicht entscheidend beeinflusst werden kann. Vereinzelt haben wir auch verzweifelte, finale Lungentuberkulosen noch in einen Zustand überführen können, die als chronische Phthisen das Leben nicht mehr direkt bedrohten.

Bevor wir auf die Ergebnisse unserer mehr als einjährigen Erfahrungen mit der kombinierten Chemotherapie der Lungentuberkulose eingehen, ist eine kurze Besprechung der verwendeten Medikamente, der geübten Dosierung und Dauer der durchgeführten Behandlung erforderlich.

1. Die längsten eigenen Erfahrungen besitzen wir in der Anwendung von Streptomycin (3 Jahre). In der Kombination kam ausschließlich Dihydro-Streptomycinhydrochlorid zur Verwendung, daß sich auch uns deutlich weniger neurotoxisch und sensibilisierend als die Muttersubstanz erwiesen hat, dagegen stärker lokal reizend wirkt. Als Tagesdosis wurde bei Erwachsenen 1,0 g täglich in zwei Einzeldportionen fraktioniert gegeben, entsprechend 12—20 mg Streptomycin/kg bei einem Körpergewicht

von 50 bis 80 kg. Bei Kindern kann wegen der besseren Verträglichkeit wesentlich höher dosiert werden, wir haben vereinzelt bis zu 60 mg/kg gegeben. Im Gegensatz zu der sich aufzeigenden Tendenz, Streptomycin sehr viel kruzfristiger und mit noch geringeren Tagesdosen als bisher üblich zu geben, etwa 4–6 Wochen, haben wir in der Kombination Streptomycin im Mittel 90–120 Tage ohne Unterbrechung appliziert, da wir deutliche klinische Hinweise zu besitzen glauben, daß Streptomycin unter der Kombination länger wirksam bleibt, wahrscheinlich wegen Verzögerung der Entwicklung streptomycinfester Tuberkelbazillen.

2. Seit über einem Jahr verwenden wir an unserer Klinik das PAS der Fa. Burghal-Schöppenstedt, das als Na-PAS gelöst 100 g in 1000 cm³ Lösungsmittel mit Invertzucker als Geschmackskorrigens geliefert wird. Die Dosierung ist sehr einfach. Das Präparat wird im Gegensatz zu den Granula und Tabletten gern genommen, so daß eine über Monate ausgedehnte kontinuierliche Dauermedikation möglich ist. PAS wurde in der Kombination unterschiedlich lange, mindestens 3 Monate, teilweise bis zu 6 Monaten in einer Tagesdosis von 10,0 g (= 100 cm³) verteilt auf drei Portionen nach den Mahlzeiten verabfolgt. Kleinkinder erhielten höchstens 4,0 g. Auf diese Weise ist ein Blutspiegel von 3 bis 5 mg% zu erzielen. Es ist zweckmäßig, bei der Vielzahl angebotener PAS-Präparate bei Mitteilungen von Therapieergebnissen jeweils das verwandte Fabrikationserzeugnis anzugeben. Wir haben uns bewußt auf die Verwendung eines einzigen Präparates beschränkt, um einheitliche Bedingungen zu haben und um die Wirkung eines Präparates möglichst genau kennenzulernen. In dieser Hinsicht ist u. a. der Grad der Metaaminophenolbildung von Wichtigkeit.

3. In der Kombination wurde ausschließlich Conteben, also TB. I/698 ohne Eleudron verwendet. Begonnen wurde grundsätzlich mit 0,025 g täglich mit allmählicher Steigerung über 0,05 bis äußerst 0,15 g für individuell unterschiedlich lange Zeit, um schließlich eine Dauermedikation von 0,1 g Conteben für insgesamt mindestens 6 Monate, teilweise bis zu einem Jahr zu erstreben. Richtschnur für die jeweilige Erhöhung der Einzeldosis war allein die Verträglichkeit.

Der kombinierten Chemotherapie wurden nur solche Fälle zugeführt entsprechend der vorhergehenden Ausführungen, die eine frische tuberkulöse Neuherdbildung auf der Lunge aufzuweisen hatten. Berücksichtigung finden insgesamt 25 Fälle, von denen nur wenige die beschließende Contebenmedikation noch nicht völlig beendet haben.

Gruppe I:	1. Primärinfiltrierung mit Miliartuberkulose der Lungen (Kind) (nur PAS und Streptomycin)	1
	2. Frische Infiltrate mit und ohne Einschmelzung, Nachschubinfiltrate bei älteren tuberkulösen Veränderungen, frische pneumonische Infiltrierungen	14
	3. Ältere, aber noch aktive Rundherde	2
Gruppe II:	Frischere bronchogene Streuungen bei tertiär kavernösen Prozessen, die einer chirurgischen Kollapstherapie zugeführt werden mußten	8
	Zusammen	25

Zu Gruppe I. Alle in dieser Gruppe zusammengefaßten Fälle wurden sofort mit Streptomycin und PAS in der genannten Dosierung nach einer Vorbeobachtungszeit von 4 Wochen bei strenger Bettruhe behandelt. Noch im Verlaufe der Streptomycindarreichung wurde Conteben hinzugegeben und nach Absetzen des Streptomycins die Medikation dann mit PAS zusammen fortgesetzt. PAS wurde nach unterschiedlich langer Zeit, je nach dem objektivierbaren Grad der Konsolidierung des Prozesses, abgesetzt und Conteben bei einer Tagesdosis von 0,1 g als Dauermedikation gegeben.

Zu Gruppe II. Alle älteren Prozesse, die durch frische bronchogene Streuungen aus wenig formfähigen Kavernen kompliziert waren und einer Kollapsbehandlung nicht sofort zugeführt werden konnten, wurden mit PAS und Conteben vorbehandelt und unter Streptomycindarreichung operiert. In allen diesen Fällen konnte die Streuung zur Rückbildung oder Beruhigung gebracht werden. Fünf Patienten wurden operiert und können vorläufig als klinisch geheilt angesehen werden. Bei drei Fällen mußte aus klinischen Gründen von der Operation Abstand genommen werden.

Wir verzichten auf eine statistische Auswertung der Einzelergebnisse, da bei einer prozentuellen Aufgliederung nur ein überwertiges Bild vermittelt wird.

Da bei tuberkulösen Prozessen der Lunge unter strenger Bettruhe bereits im Einzelfall eine erhebliche Remissionstendenz bestehen kann, wurde als führendes Kriterium für den Erfolg der kombinierten Chemotherapie die kontinuierliche Verkleinerung oder

Nr.	Name	Alter	BKS.	Leukos. m. Linksversch. %	Ly.	Hb.	Temp.	Sput.	Eos. maxim.	Gewichts- zunahme
1	M. F.	22	19/50	6400 (0)	48	90	Subfebril	+	9	6,7
			3/8	7200 (3)	41	100	normal	Ø		
2	M. G.	26	4/6	9400 (6)	27	86	normal	+	8	1,9
			4/9	6600 (2)	32	102	normal	Ø		
3	J. S.	22	8/20	11000 (3)	39	90	normal	+	11	9,4
			2/6	7000 (4)	35	96	normal	Ø		
4	M. L.	28	10/30	9800 (4)	34	85	subfebril	+	6	9,2
			12/28	6000 (1)	45	81	normal	Ø		
5	S. B.	27	20/43	6800 (2)	42	85	normal	+	8	9,3
			10/23	6500 (4)	37	84	normal	Ø		
6	H. R.	42	50/75	12500 (7)	26	86	subfebril	+	6	23,6
			16/35	6600 (4)	32	85	normal	Ø		
7	R. D.	2	58/70	19900 (19)	27	50	septisch	Ø	5	1,1
			31/56	7400 (2)	52	60	normal	Ø		
8	G. L.	22	80/117	9000 (10)	23	80	febril	+	8	7,4
			14/34	4800 (3)	36	79	normal	Ø		
9	D. L.	37	35/75	10000 (8)	43	92	febril	Ø	3	1,9
			3/10	7600 (7)	30	81	normal	Ø		
10	O. A.	30	36/72	19200 (4)	23	88	septisch	+	7	7,8
			17/38	6200 (2)	35	81	normal	Ø		
11	M. W.	38	8/18	9400 (3)	38	88	normal	Ø	7	6,6
			7/20	8700 (3)	36	85	normal	Ø		
12	H. F.	39	19/43	6800 (6)	33	90	normal	Ø	2	2,0
			41/79	8400 (5)	29	81	normal	Ø		
13	E. K.	20	15/35	8000 (7)	43	78	subfebril	Ø	4	3,2
			14/27	7600 (2)	38	80	normal	Ø		
14	T. L.	26	10/21	8000 (3)	43	85	normal	Ø	9	6,5
			5/15	5200 (1)	41	76	normal	Ø		

I

Ausgangsdiagnose	Gesamtdosis in g			Röntgenologisch erzielter Wirkungseffekt
	Strepto- mycin	PAS	Conteben	
Spitzeninfiltrat rechts mit mehrfacher Kleinkaverni- sierung	90,0	1000,0	18,400	Vereinzelte produktive Herde. Kaver- nen auch im Schichtbild nicht mehr nachzuweisen
Produktive Spitzenherde rechts. Nachschubinfiltrat mit Kaverne	97,0	1360,0	12,750	Derbe Spitzenherde, Infiltrat und Ka- verne bis auf kleine Narbe geschwun- den (s. Abb. 1, 2)
Eingeschmolzenes Frühinfil- trat rechtes Oberfeld	90,0	980,0	11,248	Es resultiert ein kleiner indurierter Fleckschatten, später völlig normales Lungenbild (s. Abb. 3, 4)
Doppelseitige indurierte Spitzentuberkulose, ein- geschmolzenes Nachschub- infiltrat rechts (s. Abb. 5, 6)	130,0	1490,0	13,375	Spitzenherde unverändert. Kaverne nach 4 Monaten geschwunden, derber runder Schattensponder, später pro- duktive Herdgruppen und fibrös. Str.
Doppelseitig gemischtformige Tuberkulose mit ausgebrei- teten Streuungen und Ka- verne rechtes Oberfeld	130,0	1100,0	16,875	Weitgehende Rückbildung der Herd- streuungen, kontinuierliche Verklei- nerung bis Schwinden der Kaverne (s. Abb. 7—10)
Zustand nach Pleuritis links mit Unterfeldschwarte, mandarinengroße, frische Mittefeldkaverne links	90,0	1580,0	26,625	Pleuraschwarte unverändert. Kaverne nach 3 Monaten geschlossen und seit 9 Monaten ohne Rezidiv (s. Abb. 13, 14 — Lit. (39))
Primärinfiltrierung links, Miliartuberkulose der Lungen	45,0	410,0	—	Epituberkulose wenig verändert. Chro- nische Miliartuberkulose der Lungen. Einschmelzende Halsdrüsen tuberku- lös. Überlebt die Miliartuberkulose seit fast 1 Jahr
Frische verkäsende Pneu- monie links	135,0	380,0	22,675	Erhebliche Verkleinerung der Kaverne, gute Rückbildung der entzündlichen Veränderungen, Pneumothorax, Kau- stik, guter Kollaps, ungestörter Hei- lungsverlauf
Älterer Rundherd, relativ weich, linkes Oberfeld. Frische exsudative Pleuri- tis gleichseitig	30,0	1000,0	9,675	Rundherd kleiner, dichter, scharf ab- gesetzt, Pleuritis ohne Schwarten- bildung abgeheilt
Rekavernisierung nach aus- wärts aufgel. Pneumo- thorax rechts. Frische kor- tikale und interlobäre Pleuritis	40,0	1600,0	23,000	Schneller Rückgang der Pleuritis mit geringer Schwartenbildung, langsamer Kavernenschluß
Älterer aktiver Rundherd linkes Oberfeld	90,0	1000,0	15,650	Restierende vereinzelte kleine, derbe Herdschatten
Frisch eingeschmolzenes In- filtrat rechts mit breiter atelektatischer Randzone. Mittelschwerer Diabetes.	60,0	800,0	21,900	Verkleinerung der Kaverne um die Hälfte, frisches Nachschubinfiltrat. Auch Pneumothoraxbehandlung ohne Wirkungseffekt. Chem.-ther. Ver- sager!!
Hilusdrüsentuberkulose. Zu- stand nach viertem pleu- ritischem Rezidiv rechts	54,0	700,0	22,250	Pleuritis mit kleiner Schwarte ab- geheilt. Kein weiteres Rezidiv seit 1 Jahr
Großes linksseitiges Früh- infiltrat mit beginnender Einschmelzung	120,0	1200,0	15,000	Erhebliche Verkleinerung des Infiltra- tes, Restschatten mit Restkaverne. Pneumothorax angeschlossen

Nr.	Name	Alter	BKS	Leukos. m. Linksversch. %	Ly.	Hb.	Temp.	Sput.	Eos. maxim.	Gewichts- zunahme
15	C. O.	44	9/25	12200 (6)	36	83	normal	+	7	2,5
			6/17	10000 (0)	40	92	normal	Ø		
16	R. M.	20	4/11	11400 (10)	32	80	normal	+	3	6,3
			4/8	9600 (2)	42	77	normal	Ø		
17	I. K.	27	12/33	6800 (1)	30	85	normal	+	11	4,5
			9/23	6400 (3)	31	76	normal	Ø		

der schließliche Verschluß der in allen Fällen frischeren und formfähigen Kavernen gewertet. Soweit Rückschlüsse auf das pathologisch-anatomische Substrat aus dem Röntgenbild gestattet sind, erfolgte die Rückbildung der begleitenden atelaktatischen

Bezirke, der unspezifischen Infiltrierungen, die Umwandlung der exsudativen Veränderungen in mehr produktiv-indurierende Herdbildungen bis zur röntgenologisch dichten Narben entsprechend dem Bild der Spontanremissionen. Röntgenologisch homogene Infiltrate

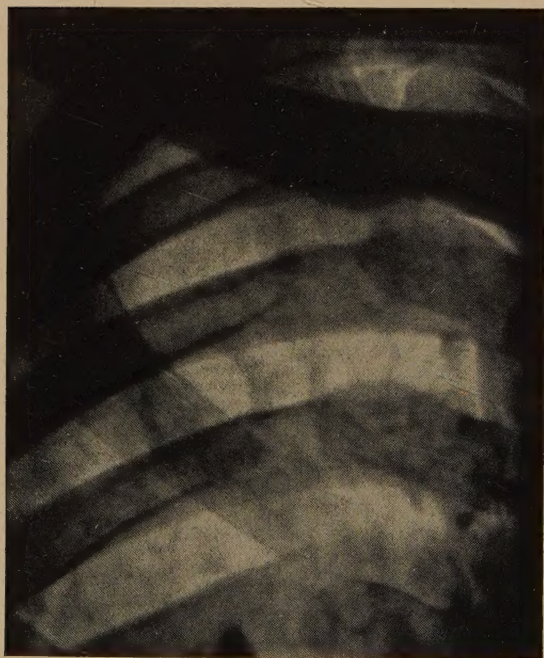


Abb. 1

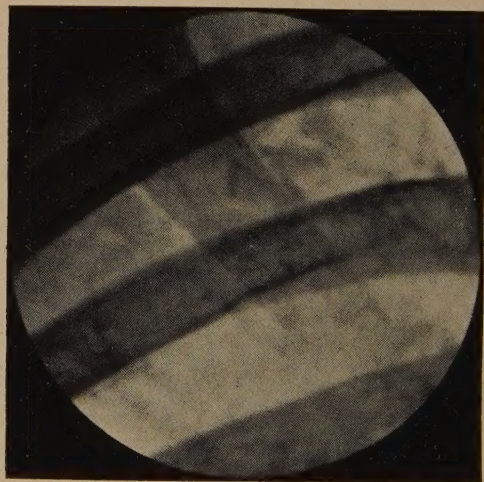


Abb. 2

Abb. 1. Fall 2. M. G. Produktive Spitzentuberkulose rechts. Infraklavikuläres Nachschubinfiltrat mit gereinigter Kaverne und Umgebungsstreuung. Zielaufnahme am Tage der Behandlungsaufnahme

Abb. 2. Fall 2. M. G. Zielaufnahme 38 Tage später. Weitgehende narbige Rückbildung des Spitzenprozesses. Kaverne auch im Schichtbild nicht mehr erkennbar. Klinisch ausgezeichnete Erholung. Seit 5 Monaten volles Wohlbefinden

schwinden allgemein nicht kontinuierlich, sondern zeigen zunächst eine fleckige Auflöckerung mit Bildung wabiger Strukturen und unter Verkleinerung Übergang in einzelne derbe Herdschatten und fibröse Stränge, manchmal bis zu völliger Normalisierung des Röntgenbildes. Auch ursprünglich ausgedehntere Infiltrierungen können unter diesen Schattendifferenzierungen noch ungewöhnliche Rückbildungen erfahren.

(Fortsetzung)

Ausgangsdiagnose	Gesamtdosis in g			Röntgenologisch erzielter Wirkungseffekt
	Streptomycin	PAS.	Conteben	
Ältere gemischtförmige doppelseitige Tuberkulose mit Kleinkaverne	40,0	900,0	16,348	Erhebliche Rückbildung der teils konfluierenden Herdschatten, Kaverne geschwunden
Ältere doppelseitige Tuberkulose mit linksseitigem Nachschubinfiltrat und zentraler Einschmelzung	80,0	1150,0	10,375	Nachschubinfiltrat resorbiert, Kaverne nicht erkennbar. Übriger Prozeß nicht erkennbar verändert
Nachschubinfiltrat linkes Mittelfeld mit pfenniggroßer Kaverne	80,0	1500,0	16,100	Kaverne nicht mehr nachweisbar. Im früheren Infiltratbereich mehrere grobe noch relativ weiche Herdschatten

Rundherde zeigten zögernderes Verhalten, erfahren aber eine oft dennoch plötzlich einsetzende Verkleinerung. Im Prinzip unterscheiden diese Rückbildungen und Umwandlungen sich nicht von dem röntgenologischen Eindruck, wie wir ihn bei ähnlich gelagerten Fällen unter Streptomycintherapie allein verfolgen konnten (39, 40). Entscheidend ist selbstverständlich in allen derart komplizierten Fällen der Kavernenverschluß. Wir konnten ganz überraschende Kavernenheilungen mit Schwinden der Bazillen im Auswurf ver-

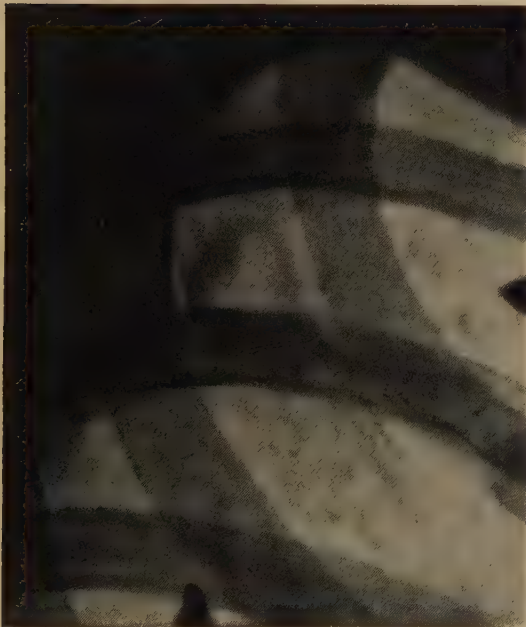


Abb. 3

Abb. 3. Fall 3. J. S. Zielaufnahme 2½ Monate später. Kleine restierende Narbe. Zerfallsbildung auch im Schichtbild nicht mehr erkennbar. 4 Wochen später völlig normales Übersichtsbild. Seit 5 Monaten volles Wohlbefinden

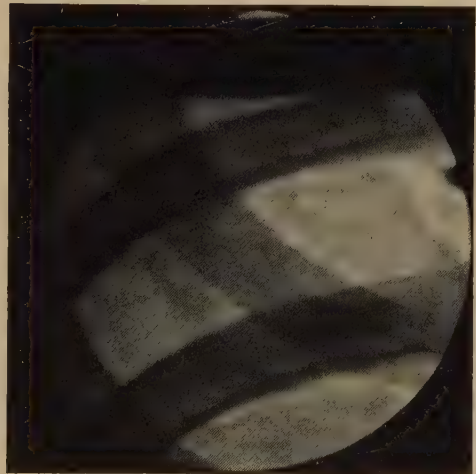


Abb. 4

Abb. 4. Fall 3. J. S. Eingeschmolzenes Frühinfiltrat rechtes Oberfeld. Zielaufnahme

folgen. Selbstverständlich wurden alle Fälle durch Schichtaufnahmen mindestens zweimal kontrolliert. Zahlreiche Sputumkontrollen im Ausstrich, Magensaft, Kehlkopfabstrich, Anreicherung, mehrfachen Kulturen und teilweise Tierversuche wurden durchgeführt.

Nach unseren Beobachtungen verkleinern sich die Kavernen in unterschiedlich schneller Zeit. Elastische Frühkavernen und eingeschmolzene Nachschubinfiltrate

schwanden oft innerhalb der ersten 3 Monate und hinterließen kleine Narben (s. Abb. 1—4). Bereits etwas ältere Kavernen zeigten ein zögernderes Verhalten, verkleinerten sich langsam aber kontinuierlich. Die Therapie darf in solchen Fällen nicht zu frühzeitig aufgegeben werden (s. Abb. 7—10). Bei der kontrollierenden Schichtung, wenn im Übersichtsbild die Kaverne nicht mehr erkennbar ist — muß man bedenken, daß die Kaverne offenbar nicht konzentrisch auf ihren Mittelpunkt zu schrumpft, sondern in Richtung auf die Thoraxwand. Es empfiehlt sich daher im früheren Kavernenbereich den Lungenabschnitt in kleinen Abständen durchzuschichten. Bei der Schichtkontrolle mit vergleichsweise gleichen Schnitten kann die Kaverne

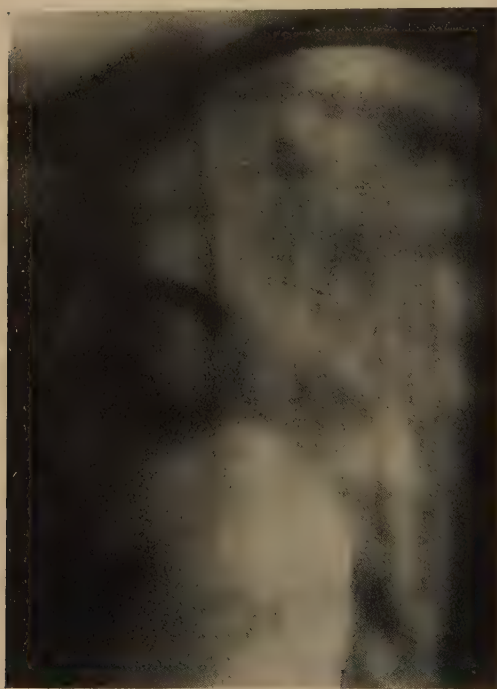


Abb. 5

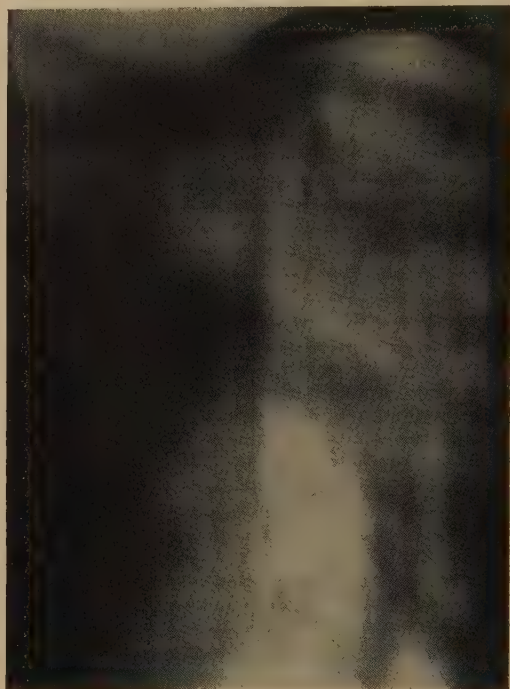


Abb. 6

Abb. 5. Fall 4. M.L. Doppelseitige indurierende Spitzentuberkulose. Rechts im basalen Oberfeld großes eingeschmolzenes Nachschubinfiltrat. Schichtbild 7 cm Rückenabstand

Abb. 6. Fall 4. M.L. Kontrollschichtung 7 cm Rückenabstand 4 Monate später. Weder in der Übersichtsaufnahme, bei der Durchleuchtung noch im Schichtbild Kaverne erkennbar. Es resultiert ein derb abgesetzter runder Schattensender, der sich in der Folge in derbe Herdgruppen und streifig fibröse Stränge auflöst

geschwunden erscheinen, während in einer weiter zurückliegenden Schicht noch eine kleine Restkaverne entdeckt wird (s. Abb. 7—10). Gereinigte Kavernen haben eine sehr viel bessere Heilungstendenz als solche mit vermutlich käsig-nekrotischen Wandbelegen. Aber auch solche Kavernentypen haben sich zu unserer Verwunderung vereinzelt noch gut beeinflussen lassen (s. Abb. 5—6). Es resultierte zunächst ein dichter, gut abgesetzter Schattenbezirk, der im Verlaufe von Monaten dahingehend eine weitere Schattendifferenzierung zeigte, daß sich einzelne Verdichtungszentren bildeten, die fortschreitende Vernerbung zeigten, so daß schließlich eine Gruppe von dichten Herdbildungen und fibrösen Streifen resultierte. Vereinzelt verhielten sich Kavernen des genannten Indikationsbereiches zunächst refraktär, um sich schließlich dennoch zu verkleinern und zum Verschluß zu kommen. Nur in einem einzigen Fall — kompliziert durch einen mittelschweren Diabetes — erfolgte bei einem frisch eingeschmolzenen Infiltrat mit breiter atelektatischer Randzone keinerlei erkennbarer chemotherapeuti-

scher Effekt, aber auch die zusätzlich eingeleitete Pneumothoraxbehandlung beeinflußte die Kaverne nur wenig.

Diese Fälle führen zu der schwerwiegenden Frage, wann Kollapstherapie zusätzlich eingeleitet werden muß. Eine generelle Antwort können wir vorerst nicht geben. Je nach Art und Ausdehnung des ursprünglichen Prozesses, dem Ausmaß der chemotherapeutischen Ansprechbarkeit sowie persönlicher Umstände des Kranken wird man entscheiden, ob ein kavernisierter Prozeß durch zusätzliche Kollapsbehandlung gesichert werden muß.

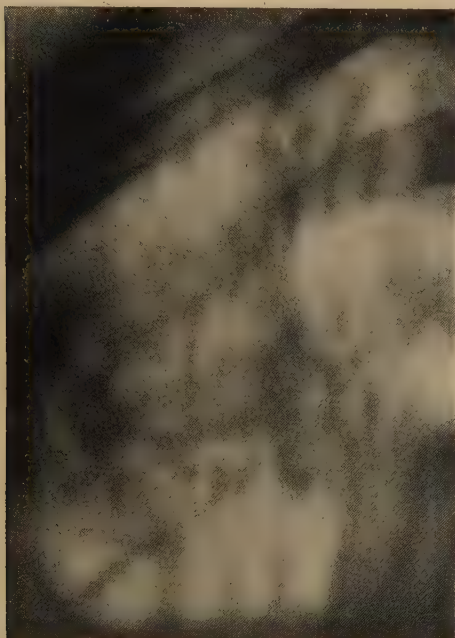


Abb. 7

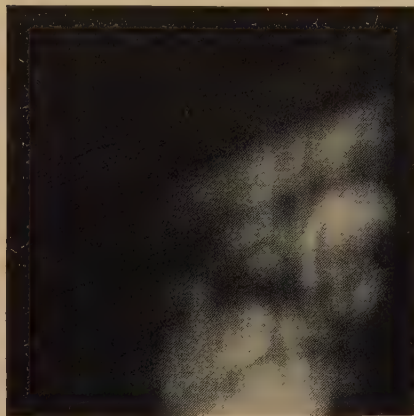


Abb. 8

Abb. 7. Fall 5. S. B. Doppelseitige gemischtformige Tuberkulose mit Streuungen in beiden Lungen und bereits etwas älterer Kaverne, die im Schichtbild bei 7 cm Rückenabstand ihre größte Abbildung findet

Abb. 8. Fall 5. S. B. Schichtaufnahme 10 Wochen später nach Behandlungsaufnahme. Während in 7 cm eine Kaverne nicht mehr erkennbar, stellt sich unter erheblicher Verkleinerung die Restkaverne in 5,5 cm Rückenabstand deutlich dar

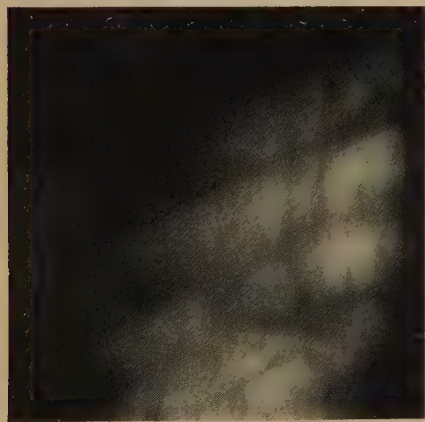


Abb. 9

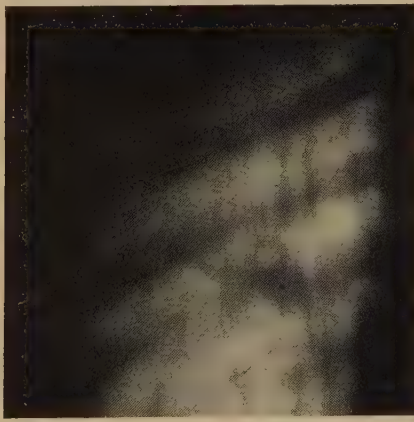


Abb. 10

Abb. 9. Fall 5. S. B. Schichtaufnahme nach weiteren 10 Wochen. 6 cm Rückenabstand. Weitere Verkleinerung der Restkaverne. Im Übersichtsbild weitgehende Rückbildung der Streuherdbildungen

Abb. 10. Fall 5. S. B. Schichtkontrolle 5,5 cm nach weiteren 10 Wochen. Kaverne bis auf Kirschkernegröße geschrumpft. 3 Wochen später nicht mehr nachweisbar. Eindrucksvolle klinische Erholung. Tuberkelbazillus im Sputum mit allen Methoden negativ

Jede Kaverne muß natürlich auf jeden Fall unter Heranziehung aller verfügbaren und geeigneten Methoden beseitigt werden.

Die allgemein klinische Besserung eilt dem röntgenologisch objektivierbaren Heilungsverlauf voraus, was sich vornehmlich in der Normalisierung der Temperatur, Abfall der Blutkörperchensenkung, begleitender Leukozytosen mit Linksverschiebung, Besserung des Allgemeinbefindens und Aussehens, qualitativer und quantitativer Änderung des Auswurfes sowie Schwinden der Tuberkelbazillen demonstriert. Störungen des Heilungsverlaufes spiegeln sich meist in diesen Symptomen wieder.

Aus Gründen der Raumersparnis können wir das Gesagte nur durch wenige Aufnahmen belegen, ebenso müssen wir auf die Darstellung von Kurvenverläufen verzichten.

Ursprünglich hatten wir gewisse Bedenken, gleichzeitig alle drei der genannten Medikamente zu verabfolgen, da aus theoretischen Erwägungen ein stärkerer Bazillenzerfall mit einer größeren Endotoxinausschüttung die Summierung von Nebenwirkungen in toxischer und allergischer Hinsicht erwarten ließ. Wir waren sehr beeindruckt, unter der genannten Dosierung so gut wie keine auf die Medikamente direkt oder indirekt beziehbare Nebenwirkungen beobachtet zu haben. Die kombinierte Chemotherapie wurde also überraschend gut vertragen. Selbstverständlich wird die Auswahl und Art des behandelten Krankengutes bei Vergleichen eine gewisse Rolle spielen.

Es versteht sich von selbst, daß vornehmlich auf Schädigungsmöglichkeiten seitens der Leber, Niere und der blutbildenden Organe laufend und sorgfältig gefahndet wurde.

Zusammenfassung

Zusammenfassend können wir vorläufig auf Grund unserer Beobachtungen mit den drei genannten Medikamenten und der geübten Dosierung nach Höhe und Dauer feststellen:

1. Die unter unserem Krankengut erzielte Kontinuität der Heilungsabläufe hat bisher zu keinen Rückfällen geführt, entgegen unseren früheren Erfahrungen mit Streptomycin allein oder mit einer nachgeordneten Medikation.
2. Mit der kombinierten Chemotherapie ist ein gesteigerter und zeitlich länger wirkender Effekt erzielbar als mit jedem Medikament allein.
3. Die Medikation wurde ungewöhnlich gut vertragen. Toxische oder allergische Nebenwirkungen kamen bei der genannten Dosierung und Dauer der Behandlung sowie der verwendeten Präparate nicht zur Beobachtung.
4. Praktisch kommt die kombinierte Chemotherapie bei jeder tuberkulösen Neuherdbildung in Frage. Bei prognostisch günstigen und geringeren Prozessen sowie bei Kindern sollte mit der Anwendung von Streptomycin Zurückhaltung geübt werden und in letzteren Fällen das Antibiotikum nur bei den Generalisationsformen oder der Meningitis sowie bei rascher Progredienz des Lungenprozesses zur Anwendung kommen.
5. Die optimal mögliche therapeutische Beeinflussung entspricht dem Bild der Spontanremission.
6. Bei Kavernisierung ist fallweise notwendig werdende Kollapstherapie sorgfältig nach Art und Zeitpunkt der Einleitung abzuwägen.
7. Wegen der geringen Zahl unserer abgeschlossen behandelten Fälle, der Kürze der Nachbeobachtungszeit kann über den Prozentsatz der Dauerheilungen nichts ausgesagt werden, folglich auch nichts hinsichtlich der Frage, ob der Charakter des schubweisen Verlaufes tuberkulöser Erkrankungen unter der kombinierten Chemotherapie eine Änderung im günstigen Sinne erfährt.
8. Jeder Fall von Lungentuberkulose behält seine therapeutische Individualität. Die Imponderabilien im Verlauf des tuberkulösen Krankheitsgeschehens sind nicht beseitigt, höchstens gemildert.

Schrifttum

1. Cochi, C., und G. Pasquinucci, *Rev. clin. pediatr.* **45**, 193 (1947). — 2. Smith, M. I., W. T. McClosky und E. W. Emmart, *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.)* **62**, 157 (1946). — 3. Lincoln, E. M., W. T. Kirmse, E. de Vito, *J. amer. med. Assoc.* **136**, 593 (1948). — 4. O'Leary, P. A., C. T. Ceder, H. C. Hinshow und W. H. Feldman, *Arch. Derm. (D.)* **55**, 222 (1947). — 5. Madigan, D. G., P. N. Swift und G. Brownlee, *Lancet* **2**, 897 (1947). — 6. Smith, I. M., E. L. Jackson, J. M. Junge und B. K. Bhattacharya, *Amer. Rev. Tbc.* **60**, 1, 62 (1949). — 7. Callomon, F. T., J. A. Kolmar, A. M. Rule und A. J. Paul, *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.)* **63**, 237 (1946). — 8. Youmans, G. P., G. W. Raleigh und A. S. Poumans, *J. Bacter. (Am.)* **54**, 409 (1947). — 9. Moeschlin, S., G. Jaccard und M. Bos-sard, *Experientia* **4**, 158 (1948). — 10. Moeschlin, S., und W. Schreiner, *Schweiz. med. Wschr.* **79**, 117 (1949). — 11. Swedberg, B., und G. Widström, *Nord. med. Tskr. (Schwd.)* **40**, 2227 (1948). — 12. Carstensen, B., und L. Söderlyelm, *Nord. med. Tskr. (Schwd.)* **40**, 2039 (1948). — 13. Heilmeyer, L., Vortr. 55. Tagung der Dtsch. Ges. f. inn. Med. Wiesbaden 25.—28. 4. 1949. — 14. Hobby, C., P. Regna und T. Lenert, *J. amer. med. Assoc.* **60**, 6 808, (1949). — 15. Domagk, G., Therapie-Kongreß Karlsruhe 1949. — Ders., 1. Dtsch. Tuberk.-Kongreß Wiesbaden 1948. — Ders., Intern.-Kongreß Wiesbaden 1949. — 18. Ders., *Schweiz. Z. Path. u. Bakter.* **12**, 575 (1949). — 19. Heilmeyer, L., *Dtsch. med. Wschr.* **74**, 161 (1949). — 20. Fanconi, G., *Schweiz. med. Wschr.* **78**, 121 (1948). — 21. Cornbleet, Th., *J. amer. med. Assoc.* **138**, 1150 (1948). — 22. Woody, E., und R. C. Avery, *Science* **108**, 501 (1948). — 23. Cathie, A. B., *Lancet* **256**, 441 (1949). — 24. Geks, F. J., *Klin. Wschr.* **1949**, 35/36. — 25. Domagk, G., *Beitr. Klin. Tbk.* **101**, 365 (1948). — 26. Oekonomopoulos, N., *Beitr. Klin. Tbk.* **102**, H. 1, 1 (1949). — 27. Korb, G., *Med. Wschr.* **8**, 564 (1949). — 28. Schmidt, W., und H. Hahn, *Dtsch. med. Wschr.* **4** (1949). — 29. Sturm, A., *Dtsch. med. Wschr.* **74**, 726 (1949). — 30. Hübschmann, P., *Med. Klin.* **28**, 44, 894 (1949). — 31. Kienle, F., *Ärztl. Forsch.* **8**, 199 (1949). — 32. Schwenkenbecher, *Ärztl. Forsch.* **4**, I/95 (1950). — 33. Hurni, H., *Schweiz. Z. Path. u. Bakter.* **12**, 5, 596 (1949). — 34. Domagk, G., Frühjahrstagung des Rhein.-Westfäl. Tbk.-Vereins, Düsseldorf 1949. — 35. Knüchel, F., und F. Kienle, *Ärztl. Forsch.* **4**, 4, I/81 (1950). — 36. Randerath, Tagung des Nieders. Vereins z. Bek. der Tbk., Göttingen 1949. — 37. Flory, C. M., J. W. Correll, J. G. Kidd, L. D. Stevenson, E. C. Alvord, W. McDermott und C. Muschenheim, *J. amer. med. Assoc.* **4**, 58, 401 (1948). — 38. Auerbach, O., und G. N. Stemmermann, *J. amer. med. Assoc.* **4**, 58, 449 (1948). — 39. Bassermann, Fr. J., *Fschr. Röntgenstr.* **72**, 5, 531 (1950). — 40. Ders., *Neue med. Welt* **19** (1950).

Anschrift des Verfassers: Hospital Upjever bei Jever/Oldenburg

Bei der Redaktion eingegangen: 2. 5. 1950

L E B E N S L A U F

Name: Friedrich Jakob Bassermann, geb. am 28. Mai 1910 zu Kattowitz. Eltern: Kaufmann Fritz Bassermann und Frau Gerta, geb. Rach. Beide verstorben.

Abitur 1933 Oberrealschule Hamburg-Blankenese, Note „gut“. Medizinisches Studium von 1933 – 1938 an der Hansischen Universität zu Hamburg. Vorphysikum, Physikum und Staatsexamen zeitgerecht und sämtlich mit der Note „sehr gut“ bestanden. Medizinalpraktikant der Chirurgischen und Medizinischen Universitätsklinik Hamburg. Vollapprobation 1939. Seit 1940 verheiratet mit Hilda Bassermann, geb. Stüben. 2 Kinder. Vom 25.8.1939 bis 1.12.1945 Wehrdienst bei der Luftwaffe und Kriegsgefangenschaft. Viermal kriegsversehrt, darunter eine schwere Kopfverletzung. Nach der Kriegsgefangenschaft durch englische Dienststellen am Glyn Hughes Hospital, CCG, Hohnе-Belsen, zur Versorgung ehemaliger KZ-Häftlinge dienstverpflichtet. Bis 30.6.1951 am gleichen Krankenhaus, zuletzt als Chefarzt, tätig. Seit dem 1.7.1951 Übernahme eines Forschungsauftrages seitens der Chemisch-Pharmazeutischen Industrie.

Durch eine Verkettung widriger Umstände wurde ich bis heute an der Promovierung verhindert. Ich bin der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Münster dankbar, daß sie mich nach so langer Zeit noch zur Promotion angenommen hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt dem Direktor der Medizinischen Universitätsklinik, Herrn Prof. Dr. med. F. Schellong, dafür, daß er sich bereit erklärt hat, eine bereits von mir im Druck erschienene Arbeit zu referieren.

